

(54) LIQUID AGENT COMPOSITION FOR CONTACT LENS AND WASHING METHOD FOR CONTACT LENS

- (11) 5-76587 (A) (43) 30.3.1993 (19) JP
 (21) Appl. No. 4-56388 (22) 5.2.1992 (33) JP (31) 91p.103096 (32) 8.4.1991
 (71) TOME SANGYO K.K. (72) AKIRA NAKAGAWA(2)
 (51) Int. Cl.⁵ A61L27/00, C11D3/04, C11D3/20, C11D3/386, C11D7/60, G02C13/00, (C11D7/60, C11D7/42, C11D7/26, C11D7/10)

PURPOSE: To prevent the osmotic pressure of a soln. having a low osmotic pressure from being far from a physiological level when the soln. is diluted at the time of washing a contact lens by forming the soln. in such a manner that the activity of protease can be stably maintained in the soln.

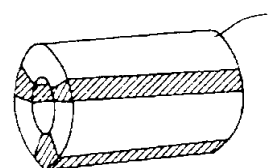
CONSTITUTION: Glycerol is incorporated at 5 to 40wt.% (w/v) and boric acid and/or borate at 4 to 20% (w/v) into the soln. contg. an effective ratio of the protease at such ratios at which the content of the boric acid and/or borate attains 10 to 100 pts.wt. per 100 pts.wt. glycerol.

(54) COMPOSITE ARTIFICIAL BLOOD VESSEL

- (11) 5-76588 (A) (43) 30.3.1993 (19) JP
 (21) Appl. No. 4-70795 (22) 27.3.1992 (33) JP (31) 91p.66069 (32) 29.3.1991
 (71) JINKOU KETSUKAN GIJUTSU KENKYU CENTER K.K.
 (72) SHIGEHICO ITO
 (51) Int. Cl.⁵ A61L27/00, A61F2/06, A61L33/00

PURPOSE: To provide the artificial blood vessel applicable to the reconstruction of the blood circulation of the aorta, the peripheral artery, the coronaria of the heart, etc.

CONSTITUTION: This artificial blood vessel is constituted by having a tube wall 1 consisting of a porous high molecular compd. and by compounding a material which stimulates and induces the endothelial cells in the blood vessel with the entire part of a part of the inside surfaces and outside surfaces within the pores of the tube wall 1 consisting of the porous high molecular compd. by mixing and dispersing this material with and into a biodecomposable polymer. The endotheliosication after transplantation as the artificial blood vessel and the endotheliosization from the central part by the spreading from the junction and the compounded inductive material are attained simultaneously if such artificial blood vessel is used. Since an antithrombogenic ability by the endothelial cells covering the tube in the same manner as with the organism blood vessels can be obt'd. in an early period, this artificial blood vessel functions in the same manner as the auto-blood vessels in an early period when used for the operation to reconstruct the blood circulation. The presence thereof is maintained over a long period of time.



(54) NATURAL RUBBER PRODUCT FOR MEDICAL USE AND PRODUCTION THEREOF

- (11) 5-76589 (A) (43) 30.3.1993 (19) JP
 (21) Appl. No. 3-268754 (22) 19.9.1991
 (71) NISSHO CORP. (72) HIROSHI FUKUSHIMA(1)
 (51) Int. Cl.⁵ A61L29/00, A61L31/00

PURPOSE: To efficiently obtain the natural rubber product for medical use from which the materials harmful to living bodies are removed and which has sufficient durability against deterioration with lapse of time while the mechanical properties of natural rubber are maintained.

CONSTITUTION: This natural rubber product for medical use is produced by immersing a vulcanized natural rubber latex into an org. solvent having swellability, treating the latex at 50 to 90°C to remove the additives previously added to the latex, and immersing the latex into an org. solvent dissolved with a nontoxic antioxidant substantially insoluble in blood thereby adding this antioxidant to the latent. The cell propagation inhibition rate of the treated and vulcanized natural rubber product is $\leq 30\%$ of the cell propagation inhibition rate of the untreated and vulcanized natural rubber product.

L1 ANSWER 3 OF 3 WPINDEX (C) 2002 THOMSON DERWENT

AN 1993-139624 [17] WPINDEX

DNN N1993-106816 DNC C1993-062095

TI Composite artificial blood-vessel for circulatory renewal - comprises tube wall comprising porous high polymer cpd., and substance stimulating and inducing blood vessel endothelial cells.

DC A14 A96 B05 B07 D22 P32 P34

PA (JINK-N) JINKOU KEKKAN GIJYUTSU KENKYU CENT KK

CYC 1

PI JP 05076588 A 19930330 (199317)* 5p A61L027-00 <--

ADT JP 05076588 A JP 1992-70795 19920327

PRAI JP 1991-66069 19910329

IC ICM A61L027-00

ICS A61F002-06; A61L033-00

AB JP 05076588 A UPAB: 19931116

Vessel comprises a tube wall comprising a porous high polymer cpd. A substance stimulating and inducing a blood vessel endothelium cell is dispersed into a biodecomposing polymer. The substance is provided in the hole, the entire or part of the inner surface or outer surface of the tube wall.

The substance stimulating and inducing the blood vessel endothelium cell pref. comprises: laminin, gamma-globulin, albumen alubmin, transferrin, EGF, ECGS, FGF, N-formyl-L-methionyl-L-leucyl-L-phenyl alanine, or L-threonyl-L-lysyl-L-proline. The biodecomposing polymer comprises: agarose, dextran, polylactic acid, gelatin, or fibrinogen.

USE/ADVANTAGE - For circulatory renewal, including an aorta, distal aorta, or heart coronary artery. In endothelium after implantaton as the artificial blood vessel extension from the anastomosis section and the endothelium from the centre by the composite attractant are simultaneously achieved. The result obtains antithrombus capability by the endothelium cell covered simultaneously with the bioblood vessel at an early stage. When the composite artificial blood vessel is used in the circulation renewal operation. the composite artifical blood vessel functions at an early stage like a self-blood vessel

Dwg.0/0

FS CPI GMPI

FA AB; DCN

MC CPI: A12-V02; B04-B04A6; B04-B04D2; B04-C01A; B04-C02C; B04-C02D; B04-C03D; B07-D03; B11-C04A; B12-H02; D09-C01B

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-76588

(43)公開日 平成5年(1993)3月30日

(51)Int.Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A 6 1 L 27/00

P 7038-4C

A 6 1 F 2/06

7038-4C

A 6 1 L 33/00

B 7038-4C

審査請求 未請求 請求項の数3(全 5 頁)

(21)出願番号 特願平4-70795

(22)出願日 平成4年(1992)3月27日

(31)優先権主張番号 特願平3-66069

(32)優先日 平3(1991)3月29日

(33)優先権主張国 日本(JP)

(71)出願人 390000251

株式会社人工血管技術研究センター
東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号

(72)発明者 伊藤 滋彦

大阪府大阪市此花区島屋1丁目1番3号
住友電気工業株式会社大阪製作所内

(74)代理人 弁理士 青山 葆 (外1名)

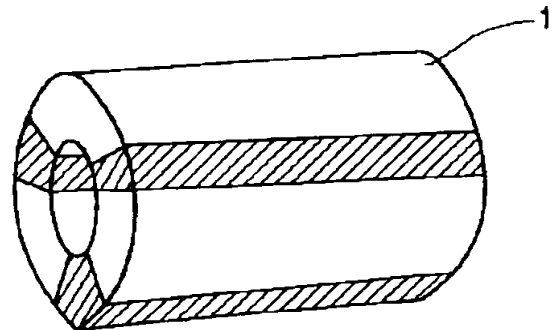
(54)【発明の名称】 複合化人工血管

(57)【要約】

【目的】 大動脈、末梢動脈、心臓冠状動脈などの血行再建に適用できる人工血管を提供する。

【構成】 多孔質高分子化合物からなる管壁を有し、該多孔質高分子化合物の管壁の孔内、内面および外面の全体もしくは一部分に、血管内皮細胞を刺激誘引する物質を、生体分解性ポリマーに混合分散して複合化した人工血管。

【効果】 人工血管として移植後の内皮化が吻合部からの伸展と、複合化した誘引物質による中央部からの内皮化とが同時に達成でき、早期に生体血管と同様に被覆した内皮細胞による抗血栓能を獲得できるので、血行再建手術に用いた場合、早期に自家血管同様に機能し、長期開存性が保たれる。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 多孔質高分子化合物からなる管壁を有し、該多孔質高分子化合物の管壁の孔内、内面および外面の全体もしくは一部分に、血管内皮細胞を刺激誘引する物質を、生体分解性ポリマーに分散して複合化した人工血管。

【請求項2】 血管内皮細胞を刺激誘引する物質が、ラミニン、 γ -グロブリン、卵白アルブミン、トランスフェリン、EGF（上皮細胞成長因子）、ECGS（内皮細胞成長因子）、FGF（繊維芽細胞成長因子）、N-ホルミル-L-メチオニル-L-ロイシル-L-フェニルアラニンおよびL-スレオニル-L-リシル-L-プロリンから選ばれたものである請求項1記載の人工血管。

【請求項3】 生体分解性ポリマーが、アガロース、デキストラン、ポリ乳酸、ゼラチン、フィブリノーゲンから選ばれたものである請求項1記載の人工血管。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、大動脈、末梢動脈、心臓冠状動脈などの血行再建に適用する人工血管に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 従来、人工血管の材料としてはポリ四フッ化エチレン（以下、PTFEという）、ポリエステルが使われてきたが、これら従来の人工血管は、血流にふれる内面が、血管内皮細胞によって被覆される（以下、内皮化という。）のに長時間かかる上、形成された内皮が剥がれやすいため長期開存率が低かった（芦沢ら、人工臓器、9（1）、98（1980））。

【0003】 そこで、近年、内皮化を促進する目的で、生体由来材料を先の合成高分子材料に複合化した人工血管の研究が進められている。例えば、ポリエステルとゼラチン又は低温不溶性グロブリンとからなる人工血管（ゴブレビッチ（Govrebitich）ら、バイオマテリアル（Biomaterials）、9、97、（1988））、ポリエステルとフィブロネクチン、ECGF（内皮細胞成長因子）とを複合化した人工血管（グライスラー（Greisler）ら、ジャーナル・オブ・バスキュラー・サージェリー（J. Vasc. Surg）52、393（1987））、多孔質PTFEにプラスミン処理フィブリンを複合化した人工血管（テルモ（株）、1990年日本人工臓器学会予稿集、161）等）が提案、研究されており、内皮化の改善が報告されているが、まだまだ不十分であり、実用化には至っていない。

【0004】 一方、近年、内皮化に対する別のアプローチとして、移植前の複合化人工血管に予め内皮細胞を播種接着させる技術も提案されている。例えばポリエステルとコラーゲンの複合化人工血管に内皮播種した人工血管（東レ（株）、特開平1-170467号公報）、合成高

分子材料とコラーゲンタイプ I V/Vを複合化した人工血管に内皮播種した人工血管（ジェファソン大学（Jefferson T. Univ.）、WPI AccNo: 86-340436/52）などがあるが、移植後内皮細胞が剥がれてしまうという問題と、予め患者から内皮細胞を採取・培養しなければならないことが、血行再建という急を要する手術に実用化する際の障害になっている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 人工血管内面を生体血管と同様に内皮化させることにより、長期開存を目指す研究が続けられており、そのためには現在二つのアプローチが試みられている。

【0006】 第一のアプローチは、移植前に予め血管内皮細胞を人工血管内面に播種しておいてから移植する方法である。この場合、患者自身の血管内皮細胞を前もって採取培養しなければならないという問題と、通常の治癒過程を経ていないため、移植後、内皮細胞が剥がれ落ちてしまうという問題がある。

【0007】 第二のアプローチは、人工血管が移植後速やかに内皮化されるような材料の組み合わせを検討する方法であり、本発明の人工血管はこれに属するものである。

【0008】 ところでこの第二のアプローチにより提案された従来の人工血管は、内皮化のメカニズムとして、生体血管との吻合部から伸展してくる内皮を対象としているため、人工血管が長くなるに従い内皮化が遅れる。さらに吻合部からの内皮伸展には限界があり、途中で内皮化が止まってしまうという問題も指摘されている。また、内皮化を促進させる因子が初期血栓を重篤にし、結果として内皮化以前に閉塞するという問題点もあった。従って、内皮化を迅速に達成するためには吻合部からの伸展以外の内皮化のメカニズムを有効に利用し、かつ複合化人工血管の初期血栓形成を軽減させることを工夫しなければならない。

【0009】

【課題を解決するための手段】 上記課題を解決するために、本発明は、多孔質高分子化合物からなる管壁を有し、該多孔質高分子化合物の管壁の孔内、内面および外面の全体もしくは一部分に、血管内皮細胞を刺激誘引する物質を、生体分解性ポリマーに分散して複合化した人工血管を提供する。本発明の人工血管では、生体分解性ポリマーから血管内皮細胞を刺激誘引する物質を徐放させることにより周辺組織からは毛細血管が、血流を通しては内皮細胞が誘引されてくる。人工血管内面に達した血管内皮細胞はそこで分裂・増殖してゆき、内面を被覆してゆく。このメカニズムにより本発明の人工血管では吻合部からの伸展のみならず、人工血管中央部からも内皮化が生じるため、従来のものに比べて迅速な内皮化が達成される。

【0010】 また、口径・移植部位によっては複合化に

起因する初期血栓が重篤であり、閉塞に至る場合がある。この場合は、部分的に複合化してやることにより初期血栓を軽減させることが可能である。図1に本発明の一具体例を示す。1は多孔質PTFE管壁であり、2はアガロースとラミニンの混合物である。

【0011】多孔質高分子材料としては、PTFEの他にポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル、ポリシロキサン、ポリウレタンなどが用いられ、高分子管材料の外径は、2～2.3mm、内径は1～2.2mmである。

【0012】血管内皮細胞を刺激誘引する物質としては、細胞成長因子類や走化性因子類、さらに血液凝固関連の蛋白質に、その活性が認められることが多く、ラミニン、γ-グロブリン、卵白アルブミン、トランスフェリン、EGF（上皮細胞成長因子）、ECGS（内皮細胞成長因子）、FGF（繊維芽細胞成長因子）、N-ホルミル-L-メチオニル-L-ロイシル-L-フェニルアラニン、およびL-スレオニル-L-リシル-L-プロリン以外では、セロトニン、ヘモシアニン、トロンビンなども使用出来る。さらにそれらの物質の分解物、断片も効果を有する場合があり、たとえばFGF（繊維芽細胞成長因子）の断片でHis-Ala-Glu-Lys-His-Trp-Phe-Val-Gly-Leu（FGF acidic [102-111]）、Pro-Ala-Leu-Pro-Glu-Asp-Gly-Gly-Ser-Gly-Ala-Phe-Pro-Pro-Gly-His-Phe-Lys-Asp-Pro-Lys-Arg-Leu-Thr（FGF basic [1-24]）などが効果を有する。

【0013】生体分解性ポリマーとしては、使用する血管内皮細胞誘引物質の親和性・担持性によって選定するが、アガロース、デキストラン、フィブリノーゲン、ゼラチン、ポリ乳酸の他、プルラン、ポリアクリルアミド、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリエチレングリコールなどが使用される。

【0014】多孔質PTFEとラミニン/アガロースの組み合わせを例にして本発明の人工血管の製造方法を説明する。適当なアガロース水溶液と別に作ったラミニン水溶液を混合することでアガロース中にラミニンを均一に分散する。この溶液を多孔質PTFEの全面もしくは一部分に複合化させる。方法としては、例えば多孔質PTFEの内径と同じ外径のチューブ管壁に適当な貫通孔を開けたものを準備し、多孔質PTFEに挿入する。次に挿入チューブ内側からラミニン・アガロース溶液を加圧噴射させることで貫通孔と密着した多孔質PTFEの部分が複合化される。この状態で真空乾燥した後挿入チューブを引き抜いてやると多孔質PTFEの管壁にラミ

ニンがアガロースとともに分散固定される。

【0015】ラミニンはアガロースの担持効果により移植後血流にふれてもすぐに流れ出てしまうことはなく、徐々に効果を発揮し、周辺組織から毛細血管が侵入して人工血管の組織化内皮化に帰与するとともに、血流を通して誘引されて来た血管内皮細胞が接着・増殖することで内皮化が促進される。この効果により、生体血管吻合部からの内皮化とともに吻合部から離れた部分においても内皮化が進行し、従来にない速さで内皮化が達成されるのである。

【0016】一方、口径が小さい人工血管などで複合化に起因する初期血栓が問題となる場合は、上記複合化の際、内側に挿入するチューブの管壁貫通孔面積を減らしてやり、複合化部分を制限してやることによって、複合化に起因する初期血栓が軽減される。この場合複合化された部分を中心として内皮化が進行し、やがて内皮化された部分同士が繋がり内皮化が達成されてゆく。

【0017】

【実施例】

実施例1～4および比較例1～4

表1に示す多孔質PTFEチューブに、表1に示す血管内皮細胞誘引物質をアガロースに混合して複合化した。アガロース2gを水100mlに入れ、高圧蒸気滅菌（1気圧、121℃、15分）することで2%アガロース水溶液を作成し、50℃に保つ。別に作成した0.1%の血管内皮細胞誘引物質水溶液10mlを50℃に保温してから、2%アガロース水溶液10mlと混合し、複合化用溶液とする。

【0018】図2に示すような複合化用チューブ（外径1.5mmφ、内径1mmφ、FEP製）を内径1.5mmφの多孔質PTFEに挿入し、複合化溶液を加圧注入し、複合化する。複合化用溶液は温度が低下することによりゲル化し、孔内にとどまる。この状態で真空乾燥を12時間行った後、挿入チューブを引き抜く。この方法により、乾燥重量で400μg/cm（誘引物質換算20μg/cm）が複合化される。

【0019】表1に示すサンプルを10週齢ラットの腹部大動脈に移植し、2週、3週、4週後に取り出し、鍍銀染色法により内皮形成を観察した。結果は表1下段に示す。また図3に内皮形成の経時的観察の模式図を示す。本発明の複合化人工血管では、吻合部からの伸展とともに、人工血管中央部においても内皮化が進行するため、内皮形成が迅速であった。

【0020】

【表1】

	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4
基 材	多孔質PTFE							
生体分解性 ポリマー	なし	なし	アガ ロース	なし	アガ ロース	アガ ロース	アガ ロース	アガ ロース
血管内皮細胞 誘引物質	なし	なし	なし	卵白 アルブミン	卵白 アルブミン	ヘパリン	γ-グロ ブリン	ラミ ニン
	—	コラーゲン	—	—	—	—	—	—
チューブ径	内径1.5mm、外径2.3mm							
気効率	75%							
移植長	5cm							
内皮被覆率(%)								
2週後	3	6	5	3	12	13	13	18
3週後	5	10	9	8	20	25	22	30
4週後	8	25	15	15	45	50	45	65

【0021】実施例5～8および比較例5～6

表2に示す多孔質PTFEチューブに、表2に示す血管内皮細胞誘引物質をデキストランに分散して複合化した。デキストラン（分子量20万～30万）2gを20mlの蒸留水に溶解する。次に、内径1.5mmφの多孔質PTFEに1.5mmφのステンレス棒を挿入し、デキストラン水溶液に入れ、加圧減圧を繰り返すことにより、多孔質PTFEの孔中に、デキストランを均一に分散させる。次に、デキストラン溶液から引き上げ、ステンレス棒ごと、液体窒素に浸し、氷結させ、凍結乾燥装置で乾燥する。乾燥状態のデキストラン複合化多孔質PTFEをステンレス棒から抜いて、エピクロロヒドリンで架橋処理する。

【0022】架橋処理したデキストラン複合化多孔質PTFEチューブを表2に示す血管内皮細胞誘引物質水溶液（0.03%）に浸漬して、加圧減圧を繰り返す。十分に血管内皮細胞誘引物質を侵み込ませたのち、チューブを再度凍結乾燥する。この方法で乾燥量で600μg/cm（誘引物質2μg/cm）が複合化される。

【0023】表2に示すサンプルを10週齢ラットの腹部大動脈に移植し、3週後に取り出し、鍍銀染色法により内皮形成を観察した。結果は表2下段に示す。本実施例においても、吻合部からの伸展とともに人工血管中央部に内皮化が進行するため、内皮形成が迅速であった。

【0024】

【表2】

	比較例 5	比較例 6	実施例 5	実施例 6	実施例 7	実施例 8
基 材	多孔質PTFE					
生体分解性 ポリマー	なし	デキス トラン	デキス トラン	デキス トラン	デキス トラン	デキス トラン
血管内皮細胞 誘引物質	なし	なし	FMLP	TLP	FGF-1	FGF-1
	—	—	—	—	—	—
チューブ径	内径1.5mm、外径2.3mm					
気効率	75%					
移植長	5cm					
内皮被覆率(%)						
3週後	5	8	20	22	21	27

注) FMLP: N-ホルミル-L-メチオニル-L-ロイシル-L-フェニルアラニン

TLP: L-スレオニル-L-リシル-L-プロリン
FGF-1: FGF acidic [102-111]

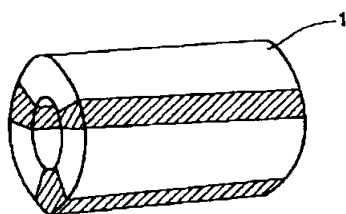
FGF-II: FGF basic [1-24]

【0025】

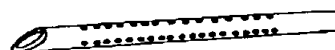
【発明の効果】この発明は以上説明したように、人工血管として移植後の内皮化が吻合部からの伸展と、複合化した誘引物質による中央部からの内皮化とが同時に達成できるため、早期に生体血管と同様に被覆した内皮細胞による抗血栓能を獲得する。従って、血行再建手術に用いた場合、早期に自家血管同様に機能し、長期開存性が保たれる。

【図面の簡単な説明】

【図1】



【図2】



【図3】

